



Title	分化型甲状腺癌の肺・骨遠隔転移に対する ¹³¹ I治療経験
Author(s)	稲垣, 孝文; 柴田, 登志也; 飯田, 泰啓 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1985, 45(3), p. 518-524
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16729
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

分化型甲状腺癌の肺・骨遠隔転移に対する ^{131}I 治療経験

京都大学医学部放射線科核医学科

稲垣 孝文 柴田登志也 飯田 泰啓 笠木 寛治
遠藤 啓吾 小西 淳二 鳥塚 莞爾

（昭和59年7月23日受付）

（昭和59年9月12日最終原稿受付）

Radioiodine Therapy for Lung and Bone Metastasis of Differentiated Thyroid Cancer

Takafumi Inagaki, Toshiya Shibata, Yasuhiro Iida, Kanji Kasagi,
Keigo Endo, Junji Konishi and Kanji Torizuka

Department of Radiology and Nuclear Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University

Research Card No. : 750.1

Key Words : Thyroid cancer, ^{131}I therapy, Lung metastasis,
Bone metastasis

In the last 10 years, 12 patients with lung and bone metastasis of the differentiated thyroid carcinoma were treated with 100—500 mCi of ^{131}I following thyroidectomy. Total thyroidectomy plays an important role to promote the uptake of the radioiodine into metastatic lesions. Partial thyroidectomy with the ablation of the residual thyroid gland by 100 mCi of ^{131}I tends to hamper the subsequent ^{131}I therapy.

Lung metastasis with fine nodular shadow were often found in patients less than 40 years old, and had a tendency to respond well to radioiodine therapy. On the contrary, patients over 40 years old had a high incidence of lung metastasis with multiple coarse nodular shadows and bone metastasis, especially to cervical vertebra. In these patients the response to radioiodine therapy was poor.

Because of 1) limited number of patients for radioiodine therapy, 2) strict regulations for handling radioiodine and 3) very high iodine intake of the Japanese through foods, as compared with Western people, we think that the cooperative study among many institutes would be necessary to establish the best procedure of ^{131}I therapy for thyroid cancer in Japan.

I. はじめに

分化型甲状腺癌，特に濾胞腺癌や一部の乳頭腺癌では肺や骨に血行転移を来しやすい。これら分化型甲状腺癌の遠隔転移に対しては大量の ^{131}I 投与によるアイソトープ治療が有効であるとされている。I-131を用いた甲状腺癌治療の歴史は古く，米国では1940年代に始められた¹⁾。しかし一般に分化型甲状腺癌の予後は悪くなく，しかも経過が非常に長いため，かつまた ^{131}I 治療の対象とな

る患者が少ないこともあって，米国でも完全な controlled study は今だなされていないのが現状である^{2)~6)}。特にわが国では，アイソトープ検査・治療に対するアレルギーや治療施設の問題があること，食餌中のヨード含有量が多くヨード制限が困難なことも相まって，甲状腺癌の ^{131}I 治療に関しては十分検討されていない。

ここでは昭和48年から58年までの10年間に当科で経験した，肺，骨への遠隔転移を伴った分化型

甲状腺癌12例延べ18回の ^{131}I 治療について、代表的な症例も含めて報告する。

II. 方 法

肺・骨などに遠隔転移のある分化型甲状腺癌では原則としてまず外科的に甲状腺全摘出術を行ない⁷⁾、その後甲状腺ホルモン剤、ヨード造影剤を中止し、ヨード制限食を1カ月間続けたのち、 ^{131}I カプセルを経口的に投与した。

^{131}I の投与量は1回あたり通常100~200mCi、平均102mCiである。6~12カ月後に再びヨード制限を行ない、 ^{131}I 1~3mCiによる全身シンチグラフィを実施、なお転移病巣への ^{131}I の集積が認められれば再度 ^{131}I 治療を行なった。総投与量は1人あたり100~500mCi、平均154mCiである。なお、 ^{131}I 投与後の患者は7日間アイソトープ治療病室に隔離し、退院とともにヨード制限を解除、甲状腺ホルモン剤：*l*-thyroxineによる補充療法を開始した。

^{131}I 、 ^{125}I はそれぞれダイナボット社、日本メジフィジックス社より購入し、血中 T_3 、 T_4 、TSH、サイログロブリン濃度はそれぞれ市販のキットを用いて、Radioimmunoassayにより測定した。

III. 対 象

この報告では初診時にすでに肺・骨に遠隔転移があるか、あるいは甲状腺癌の手術後に肺・骨への遠隔転移で再発した分化型甲状腺癌を対象とし

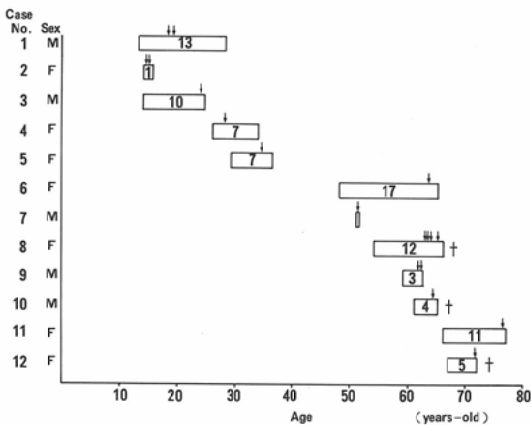


Fig. 1 Age distribution and duration of follow-up years from primary surgery for thyroid cancer patients treated with ^{131}I .

↓ : ^{131}I therapy, † : Dead thyroid cancer patient

た。患者は男性5例、女性7例の計12例で、平均年齢は46.6歳(初回 ^{131}I 治療時)である。Fig. 1にその年齢分布を示すが、10~30歳半ばまでの若年層と、50歳以上の高齢者の2つのグループに大きく分けることができた。

IV. 結 果

IV-1. 転移部位

^{131}I 治療の対象となった患者における転移部位は、肺；8、骨；6、頸部リンパ節；5、縦隔リンパ節；2、脳・副腎各1であった。特に今回の治療対象群12例全例に肺または骨のいずれかに転移を有していた。Fig. 2には肺・骨転移に関して、年齢と画像診断上の転移形態の関係を示すが、40歳以下の若年者群では胸部X線にて粟粒結核様のびまん性微細顆粒状の肺転移が多く見られた。これに対し、50歳以上の高齢者では粗大結節型の肺転移および骨転移が高頻度であった。このように年齢別に肺転移像が異なるが、病理組織学的には乳頭腺癌と濾胞腺癌の間に肺転移像に明らかな差異が認められなかった。骨転移のうちでは頸椎への転移が4例と最も多く、ついで胸骨・大腿骨各2、肋骨・腰椎各1であった。

IV-2. 病理組織型・転移部位と ^{131}I 集積度

他医にて手術を受けて病理組織像の不明な2例を除く10例の病理組織型は、乳頭腺癌7例、濾胞腺癌3例であった。乳頭腺癌では7例中5例(71%)に、濾胞腺癌では3例中3例(100%)に転移巣に ^{131}I の集積が認められた。

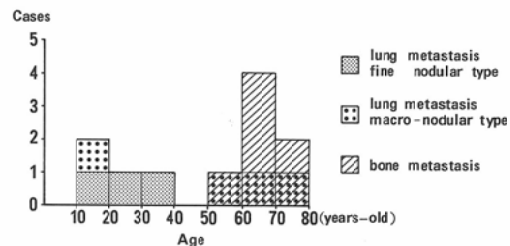


Fig. 2 Age distribution for lung and bone metastasis of thyroid cancers treated with ^{131}I . Lung metastasis with fine granular shadow was often found in young patients under 40 years old. However bone metastasis was found in patients over 50 years old. The response to ^{131}I therapy in latter cases was poor.

12例中3例は、遠隔転移部位に明らかな ^{131}I の集積が認められなかった。いずれも甲状腺全摘術を行わず、甲状腺部分切除に終わった症例で、 ^{131}I 投与による残存甲状腺の破壊(ablation)を試みたものである⁸⁾。しかし3例とも ^{131}I 100 mCi投与によりAblationには成功したにもかかわらず、I-131投与3～6カ月後に行った ^{131}I 3mCiによる全身シンチグラフィにて、転移部位に ^{131}I の集積は認められなかった。

IV-3. ^{131}I 治療効果

Fig. 3には ^{131}I 治療による治療効果を示す。 ^{131}I 治療により画像診断上完全に腫瘍が消失し、 ^{131}I シンチグラフィにても集積が認められないComplete responseを示した症例は2例であった。これに対し、画像診断上部分的に腫瘍が縮小したPartial responseは3例、全く反応を示さなかったno-responseの症例は7例であった。なお、甲状腺部分切除後の残存甲状腺に対し、ablationの目的で ^{131}I を投与した3例は、いずれも治療への反応は認められず、no-response群に含まれている。

12例のうちpartial responseを示した1例を含めて3例が死亡した。いずれも65歳以上で、肺・骨転移を有しており、死因は肺転移による呼吸不全であった。

Response

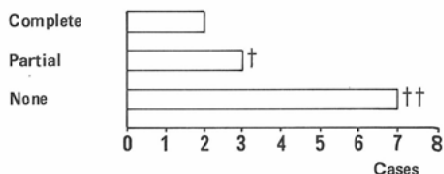


Fig. 3 Results of ^{131}I therapy in 12 patients with lung and bone metastasis from differentiated thyroid cancer.

†: Three patients have died from thyroid cancer itself.

IV-4. 副作用

^{131}I 150及び200mCiを投与した2例では悪心・食欲低下などの消化器症状が一過性に出現した。しかし100mCiの場合には1例で唾液腺の腫脹があったが、他には明らかな副作用は認められなかった。

V. 症 例

次に甲状腺癌の肺転移に対して ^{131}I 治療を行った代表的な1症例を呈示する。症例は14歳、女性。近医にて胸部X線写真上の異常陰影を指摘され当院に紹介された。甲状腺右葉に腫瘤を触知し、右頸部リンパ節腫脹を認めたため、甲状腺癌による肺転移と考え、甲状腺全摘術を行なった。組織学

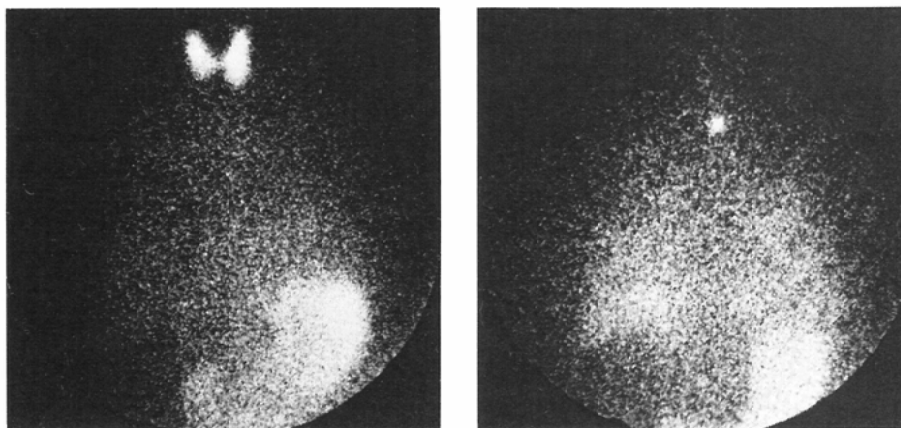


Fig. 4 ^{123}I scintigraphy of a 14-year-old girl before (left) and after (right) total thyroidectomy. She had a nodule in the right lobe of the thyroid and total thyroidectomy with cervical node dissection was performed. Note marked uptake of ^{123}I in both lungs after total thyroidectomy. Also seen is the physiological visualization of the stomach.

的には甲状腺乳頭腺癌であった。

Fig. 4に示すごとく、手術前には肺への放射性ヨードの取り込みを認めなかったが、手術後には両肺野、特に下肺野へのびまん性の ^{123}I の集積が明らかとなった。本症例では甲状腺全摘出術、頸部リンパ節郭清術の2ヵ月後に ^{131}I 100mCiを投与。1年後著しい改善が見られたものの、なお胸部X線写真及びCT像にて肺野の異常が残存していたため、再び ^{131}I 100mCiを投与し、異常陰影は

ほぼ消失した (Fig. 5)。Fig. 6には本症例の血中甲状腺ホルモン、TSH およびサイログロブリン濃度の経時的变化を示す。甲状腺全摘出後軽度の甲状腺機能低下症になり、TSH、サイログロブリン濃度が上昇するも、転移巣への放射性ヨードの取り込みとともに、何ら投薬することなく血中TSH、サイログロブリン濃度の正常化が観察された。 ^{131}I 治療後には予期したごとく甲状腺機能は低下し、現在 *l*-thyroxine により補償療法中であ

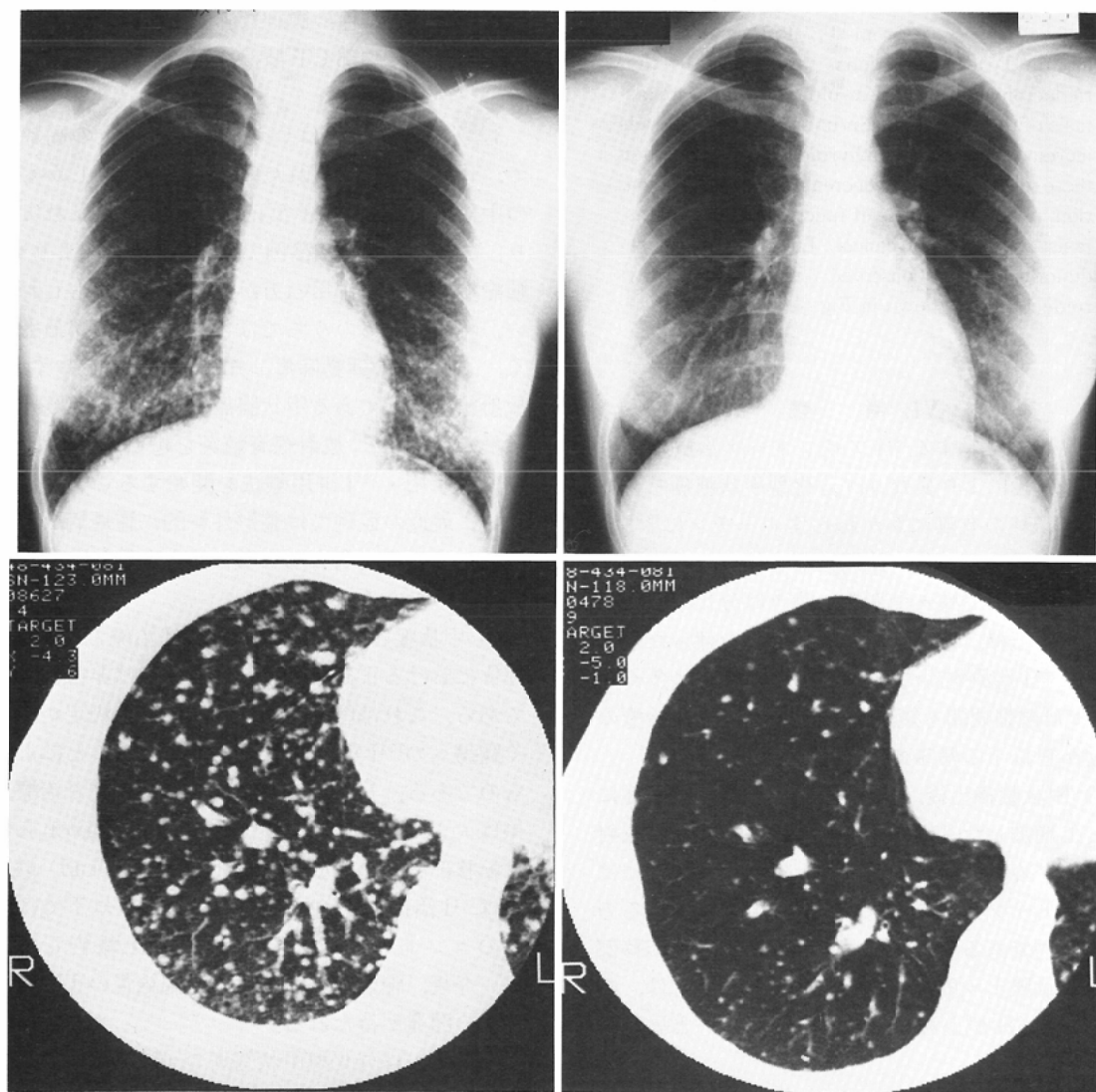


Fig. 5 Plain radiography and plain CT in a 14-year-old girl before (left) and after (right) ^{131}I therapy. She had lung metastasis of thyroid cancer with fine nodular type, showing a good response to ^{131}I therapy.

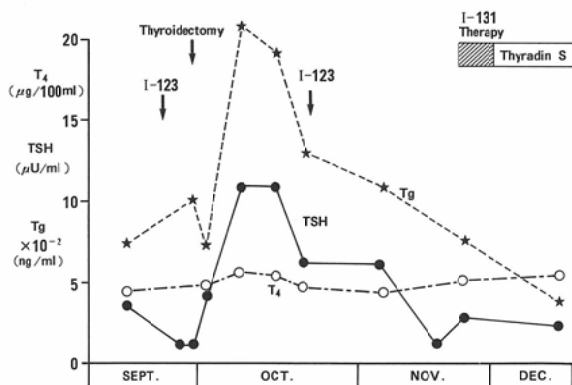


Fig. 6 Changes of serum T_4 , TSH and thyroglobulin (Tg) concentrations after total thyroidectomy in a 14-year-old with lung metastasis of thyroid cancer. Serum TSH and Tg levels increased after total thyroidectomy, but soon these values gradually decreased without medication, probably because of functioning lung metastasis from thyroid cancer. Lung uptake of radioiodine was observed after total thyroidectomy as shown in Fig. 4.

る。

VI. 考 察

甲状腺癌に対する¹³¹Iアイソトープ治療の位置づけは施設により異なり、分化型甲状腺癌原発巣切除後転移の有無にかかわらずルーチンに¹³¹I治療を行なうものから、遠隔転移を伴った症例のみに限る施設まで様々である。我々は分化型甲状腺癌の遠隔転移、特に肺・骨への転移を伴った症例に限り¹³¹I治療を行なってきた。症例数は多くなく、まだ観察期間も短い、これまでの¹³¹I治療の経験から以下の興味ある知見が得られた。

1) 甲状腺摘出後、一過性の甲状腺機能低下症に伴って増加したTSHの刺激により転移巣の放射性ヨードの集積性が得られる。従って一般的にはアイソトープ治療時にはTSHが上昇している方が効果的であるが、「症例」で示したごとく転移部位が甲状腺ホルモン合成能を有する場合には、必ずしもTSHが上昇している必要はないと思われる。

手術が甲状腺全摘出術でなく部分摘出術だったために、¹³¹Iの投与により残存甲状腺のablationを試みた3例は、いずれも¹³¹I投与3～6ヵ月後

に行ったシンチグラフィ検査で転移部位に¹³¹Iの集積性が認められなかった。ablationを試みた3例がいずれも元来¹³¹I集積能のない甲状腺癌転移症例だったのか、あるいは転移巣がヨード摂取能を獲得するためには、甲状腺全摘出が必要なのか、今後さらに検討すべき課題である。

2) 40歳以下の若年層では骨転移が少なく、びまん性の微細な肺転移像を示すことが多い。このような症例では¹³¹I治療によく反応し、これまでの報告に一致して予後も良好であった^{10)~13)}。またこのようなびまん性の微細な肺転移の診断、治療経過の判定には胸部CT像が有用であると考えられる。

3) 死亡した3例はいずれも60歳以上の高齢者で、骨転移の認められた症例であった。しかもその中に¹³¹I治療によく反応した1例が含まれており、このような骨転移例では¹³¹I治療単独よりも、腫瘍摘出術との併用の方が良かったのかもしれない。特に骨転移のうちでは頸椎への転移が最も多く、上・下肢の運動麻痺、知覚異常を生じやすい。放射線抵抗性である甲状腺癌に対して外部照射を頸椎に行なうと、放射線脊髄炎を起しやすいため、早期に手術・¹³¹I併用療法を開始することが望まれる。最近の症例では整形外科的に腫瘍摘出・頸椎前方固定術を行なった後、¹³¹I治療を施行し経過観察中である。

4) 甲状腺癌の転移に対する¹³¹I治療では、腫瘍部位における正確な吸収線量の測定は非常に困難である。これは腫瘍の大きさ、位置の決定が難しく腫瘍への¹³¹I集積量が測定できないことによるものである。しかし腫瘍の吸収線量により治療効果は大きく異なるはずであり、実際Maxonら¹⁴⁾は転移部位への吸収線量が80Gy (8,000rad)以上では¹³¹I治療によく反応するが、それ以下では腫瘍のコントロールが不良であったと報告している。今後、腫瘍部位における吸収線量の正確な測定法の開発が待たれる。

一般的には分化型甲状腺癌の予後は良いが肺・骨に転移した症例では、化学療法・放射線外部照射も無効のことが多く予後もあまりよくない。甲状腺癌に対する¹³¹I治療は癌特異性が高く、しか

も副作用が少なく、侵襲性もほとんどないほぼ理想的な治療法と言えよう。

最近悪性腫瘍の治療法の1つとして、癌に特異的なモノクローナル抗体を作製し、抗体に抗癌剤や ^{131}I を結合させて治療を行ういわゆるミサイル療法が注目されている¹⁵⁾¹⁶⁾。またノルアドレナリンと構造の類似した ^{131}I -Metaiodobenzylguanidine (MIBG) か褐色細胞腫や神経芽細胞腫に強く集積することを利用し、手術不能の褐色細胞腫や神経芽細胞腫に対して大量の ^{131}I -MIBG投与によるアイソトープ治療が試みられている¹⁷⁾。原理的には甲状腺癌に対する ^{131}I 治療と同じ効果をねらったものと言えよう。このように腫瘍特異的で副作用の少ない癌治療法のモデルとしても甲状腺癌に対する ^{131}I 治療の検討は重要であると考えられる。しかしわが国では法規制が厳しく、人的・経済的にも治療施設の運営には苦心している実状であり、 ^{131}I 治療に関する報告は極めて少ない¹¹⁾¹²⁾。また対象患者数から考えて、一施設内のみではこの治療法の正確な評価は困難である。さらにわが国では食餌中のヨード含有量が諸外国よりはるかに多いという環境の違いもあり、外国の結果をそのまま日本にあてはめることもできない。今後は甲状腺癌の遠隔転移に対して、各施設が協力した ^{131}I 治療法の確立が望まれる。

VII. ま と め

分化型甲状腺癌による肺・骨転移を有した12症例に対し総投与量 ^{131}I 100~500mCi によるアイソトープ治療を行い、以下のような結果が得られた。

1) 甲状腺全摘手術後、上昇したTSH刺激により転移巣の ^{131}I 集積能が出現すると考えられる。しかし甲状腺非全摘3症例では ^{131}I 100mCiによる甲状腺破壊(Ablation)を試みるも転移巣には ^{131}I の取り込みが認められなかった。

2) 40歳以上の症例では大結節型の肺転移・骨転移が多く認められた。骨転移では特に頸椎への転移が多く予後は不良であった。3例の死亡例はいずれも60歳以上で、末期には肺・骨への転移を有していた。

甲状腺癌の ^{131}I 治療は、腫瘍特異的で副作用の少ない治療法のモデルとしても重要であると考え

られる。しかしわが国では甲状腺癌に対する ^{131}I 治療には困難な問題点も多いため、今後各施設の協力した ^{131}I 治療法の確立が望まれる。

文 献

- 1) Seidlin, S.M., Marinelli, L.D. and Oshry, E.: Radioactive iodine therapy: Effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. *J.A.M.A.*, 132: 838-847, 1946
- 2) Maheshwari, Y.K., Hill, C.S., Haynie, T.P., Hickey, R.C. and Samaan, N.A.: ^{131}I -therapy in differentiated thyroid carcinoma: M.D. Anderson Hospital experience. *Cancer*, 47: 664-671, 1981
- 3) Varma, V.M., Beierwaltes, W.H., Nofal, N.M., Nishiyama, R.H. and Copp, J.E.: Treatment of thyroid cancer: Death rates after surgery and after surgery followed by sodium iodide I 131 *J.A.M.A.*, 214: 1437-1442, 1970
- 4) Leeper, R.D.: The effects of ^{131}I -therapy on survival of patients with metastatic papillary or follicular thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 36: 1143-1152, 1972
- 5) Mazzaferri, E.L., Young, R.L., Oertel, J.E., Kemmerer, W.T. and Page, C.P.: Papillary thyroid carcinoma: The impact of therapy in 576 patients. *Medicine*, 56: 171-196, 1977
- 6) Young, R.L., Mazzaferri, E.L., Rahe, A.J. and Dorfman, S.G.: Pure follicular thyroid carcinoma: Impact of therapy in 214 patients. *J. Nucl. Med.*, 21: 733-737, 1980
- 7) Pochin, E.E.: Radioiodine therapy of thyroid cancer. *Semin. Nucl. Med.*, 1: 503-515, 1971
- 8) Krishnamurthy, G.T. and Blahd, W.H.: Radioiodine I-131 therapy in the management of thyroid cancer: A prospective study. *Cancer*, 40: 195-202, 1977
- 9) Beierwaltes, W.H.: The treatment of thyroid carcinoma with radioactive iodine. *Semin. Nucl. Med.*, 8: 79-94, 1978
- 10) Tubiana, M., Lacour, J., Monnier, J.P., Bergiron, C., Gerard-Marchant, R., Roujeau, J., Bok, B. and Parmentier, C.: External radiotherapy and radioiodine in the treatment of 359 thyroid cancers. *Brit. J. Radiol.*, 48: 894-907, 1975
- 11) 小山田日吉丸, 照井頌二, 海老原敏, 小野 勇, 斉藤裕夫, 亀谷 徹: 甲状腺癌の ^{131}I 治療-72例の治療成績について-。ホルモンと臨床, 29: 405-410, 1981
- 12) 日下部きよ子, 山崎統四郎: 甲状腺癌: 放射性ヨード療法。外科 Mook, 27, 甲状腺, 上皮小体の外科, 229-235, 1982, 金原出版, 東京

- 13) Nemec, J., Zamrazil, V., Pohunkova, D. and Rohling, S.: Radioiodine treatment of pulmonary metastases of differentiated thyroid cancer: Results and prognostic factors. Nucl. Med., 18: 86—90, 1979
 - 14) Maxon, H.R., Thomas, S.R., Hertzberg, V.S., Kereiakes, J.G., Chin, I., Sperling, M.I. and Saengen, E.L.: Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. N. Engl. J. Med., 309: 937—941, 1983
 - 15) Beierwaltes, W.H.: New horizons for therapeutic nuclear medicine in 1981. J. Nucl. Med., 22: 549—554, 1981
-